ANNEXE A: modèle du formulaire pour demande initiale

FORMULAIRE POUR DEMANDE INITIALE DE REMBOURSEMENT D'UNE SPÉCIALITÉ INSCRITE AU § 2250000 DU CHAPITRE IV DE L'A.R. DU 21 DÉCEMBRE 2001

I – **Identification du bénéficiaire (nom, prénom, N° d'affiliation):**

Nom: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Prénom: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

N° d'affiliation: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

II – **Eléments à attester par un médecin spécialiste en neurologie, en neuropsychiatrie ou un neuropédiatre:**

Je soussigné, docteur en médecine, spécialiste reconnu en

☐ neurologie

☐ neuropsychiatrie

☐ neuropédiatrie

certifie que le bénéficiaire nécessite de recevoir le remboursement de la spécialité

…….. (nom de la spécialité inscrite au § 2250000), dans la situation suivante:

☐ en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée;

☐ en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et chez l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie;

☐ en association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile;

pendant une première période de 12 mois.

III – **Identification du médecin spécialiste en neurologie / neuropsychiatrie / neuropédiatrie (nom, prénom adresse, N° INAMI):**

Nom: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Prénom: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

N° INAMI: 1 – ☐☐☐☐☐ – ☐☐ – ☐☐☐

Date: ☐☐ – ☐☐ – ☐☐☐☐

Cachet du médecin:

Signature du médecin:

VIM-10-112012- Novembre 2012

DEMANDE DE CARNET(S) DE REMBOURSEMENT KEPPRA®

Demande de matériel
(par fax au **02/559 90 09** ou par mail à **catherine.verstraeten@ucb.com**)

Nom: ..... Prénom: .....

Rue: ..... N°: .....

Code postal: ..... Localité: .....

Je souhaiterais obtenir: ..... carnet(s) de remboursement KEPPRA®

Cachet du médecin:

Les informations que vous nous fournissez seront utilisées uniquement par UCB Pharma SA à des fins internes.
Nos collaborateurs s'engagent à respecter la confidentialité de vos données.

Keppra® levetiracetam
A way of life™

VIM-10-112012- Novembre 2012

KEPPRA® COMPRIMÉS ET SIROP

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Keppra 250 mg, comprimé pelliculé. Keppra 500 mg, comprimé pelliculé. Keppra 750 mg, comprimé pelliculé. Keppra 1000 mg, comprimé pelliculé. Keppra 100 mg/ml solution buvable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** *Keppra 250 mg:* Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de lévétiracétam. *Keppra 500 mg:* Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de lévétiracétam. *Keppra 750 mg:* Chaque comprimé pelliculé contient 750 mg de lévétiracétam. Excipients à effet notoire: Chaque comprimé pelliculé contient 0,19 mg de jaune orangé (E110). *Keppra 1000 mg:* Chaque comprimé pelliculé contient 1000 mg de lévétiracétam. *Keppra 100 mg/ml solution buvable:* Chaque ml contient 100 mg de lévétiracétam. Excipients à effet notoire: Chaque ml contient 2,7 mg de méthylparahydroxybenzoate (E 218), 0,3 mg de propylparahydroxybenzoate (E216) et 300 mg de maltitol liquide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** *Keppra 250 mg:* Comprimé pelliculé. De couleur bleue, de forme oblongue, sécable, avec la mention "ucb" et "250" gravée sur une face. *Keppra 500 mg:* Comprimé pelliculé. De couleur jaune, de forme oblongue, sécable avec la mention "ucb" et "500" gravée sur une face. *Keppra 750 mg:* Comprimé pelliculé. De couleur orange, de forme oblongue, sécable avec la mention "ucb" et "750" gravée sur une face. *Keppra 1000 mg:* Comprimé pelliculé. De couleur blanche, de forme oblongue, sécable avec la mention "ucb" et "1000" gravée sur une face. *Keppra 100 mg/ml solution buvable:* Solution buvable. Solution incolore. **DONNÉES CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Keppra est indiqué en association: • dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie. • dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile. • dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: *En monothérapie, pour adulte et adolescent à partir de 16 ans:* La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour. *Traitement en association pour adulte (≥ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus:* La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines. Populations particulières: *Sujet âgé (65 ans et plus):* Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (voir "Insuffisance rénale" ci-après). *Insuffisance rénale:* La dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale. Pour l'adulte, utiliser le tableau ci-dessous et ajuster la posologie comme indiqué. Il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (CL_{cr}) du patient en ml/min. La CL_{cr} en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl), chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg selon la formule suivante:

$$CL_{cr}\ (ml/min) = \frac{[140\text{-âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ pour les femmes})$$

Ensuite, la clairance de la créatinine est ajustée à la surface corporelle comme suit :

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73m^2) = \frac{CL_{cr}\ (ml/min)}{\text{Surface corporelle } (m^2)} \times 1{,}73$$

Adaptation posologique chez l'adulte et l'adolescent pesant plus de 50 kg ayant une insuffisance rénale :		
Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	> 80	500 à 1500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1000 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse [1]	–	500 à 1000 mg une fois par jour [2]

(1) Une dose de charge de 750 mg est recommandée le premier jour du traitement par lévétiracétam.
(2) Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 250 à 500 mg est recommandée.

Chez l'enfant insuffisant rénal, la dose de lévétiracétam doit être ajustée selon la fonction rénale car la clairance du lévétiracétam est dépendante de celle-ci. Cette recommandation se base sur une étude chez l'adulte insuffisant rénal. La CL_{cr} en ml/min/1,73 m² peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl), chez le jeune adolescent, l'enfant et le nourrisson, en utilisant la formule suivante (formule de Schwartz) :

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Taille (cm)} \times ks}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 chez le nourrisson né à terme et jusqu'à 1 an ; ks = 0,55 chez l'enfant jusqu'à moins de 13 ans et chez l'adolescente ; ks = 0,7 chez l'adolescent.

Adaptation posologique chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg atteint d'insuffisance rénale :			
Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/ 1,73 m²)	Dose et fréquence[1]	
		Nourrissons de 1 à moins de 6 mois	Nourrissons de 6 à 23 mois, enfants et adolescents pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	> 80	7 à 21 mg/kg (0,07 à 0,21 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) 2 fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) 2 fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	-	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 ml/kg) une fois par jour [2] [4]	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour [3] [5]

(1) Keppra, solution buvable doit être utilisée pour les doses inférieures à 250 mg ainsi que pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimé. (2) Une dose de charge de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam. (3) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam. (4) Après dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 ml/kg) est recommandée. (5) Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut sous-estimer l'insuffisance rénale. Par conséquent, une réduction de 50 % de la dose quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73 m². Population pédiatrique: Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique, la présentation et le dosage les plus adaptés en fonction de l'âge, du poids et de la dose. La forme comprimé n'est pas adaptée à l'utilisation chez le nourrisson ou l'enfant de moins de six ans. Keppra, solution buvable est la forme pharmaceutique adaptée à l'utilisation dans cette population. De plus, les dosages disponibles en comprimé ne sont pas appropriés au traitement initial des enfants pesant moins de 25 kg, aux patients ne pouvant pas avaler de comprimé ou à l'administration de doses inférieures à 250 mg. Dans tous ces cas, Keppra, solution buvable doit être utilisé. *En monothérapie:* La sécurité et l'efficacité de Keppra chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie. Il n'y a pas de donnée disponible. *Traitement en association chez le nourrisson de 6 à 23 mois, l'enfant (2 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg:* Keppra, solution buvable est la forme à utiliser de préférence chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans. La dose thérapeutique initiale est de 10 mg/kg 2 fois par jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions de doses ne doivent pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La dose minimale efficace doit être utilisée. La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Recommandations posologiques chez le nourrisson à partir de 6 mois, l'enfant et l'adolescent :		
Poids	Dose initiale : 10 mg/kg 2 fois par jour	Dose maximale : 30 mg/kg 2 fois par jour
6 kg[1]	60 mg (0,6 ml) 2 fois par jour	180 mg (1,8 ml) 2 fois par jour
10 kg[1]	100 mg (1 ml) 2 fois par jour	300 mg (3 ml) 2 fois par jour
15 kg[1]	150 mg (1,5 ml) 2 fois par jour	450 mg (4,5 ml) 2 fois par jour
20 kg[1]	200 mg (2 ml) 2 fois par jour	600 mg (6 ml) 2 fois par jour
25 kg	250 mg 2 fois par jour	750 mg 2 fois par jour
À partir de 50 kg[2]	500 mg 2 fois par jour	1500 mg 2 fois par jour

(1) Les enfants de 20 kg ou moins doivent de préférence commencer le traitement avec Keppra 100 mg/ml, solution buvable.
(2) La posologie chez l'enfant et l'adolescent de 50 kg ou plus, est la même que chez l'adulte.

Traitement en association chez le nourrisson âgé de 1 mois à moins de 6 mois avec Keppra 100 mg/ml solution buvable: La solution buvable est la forme à utiliser chez le nourrisson. La dose thérapeutique initiale est de 7 mg/kg 2 fois par jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 21 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations ou diminutions de doses ne doivent pas dépasser 7 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La dose minimale efficace doit être utilisée. Le traitement chez le nourrisson doit être initié avec Keppra 100 mg/ml, solution buvable.

Recommandations posologiques chez le nourrisson âgé de 1 mois à moins de 6 mois :		
Poids	Dose initiale : 7 mg/kg 2 fois par jour	Dose maximale : 21 mg/kg 2 fois par jour
4 kg	28 mg (0,3 ml) 2 fois par jour	84 mg (0,85 ml) 2 fois par jour
5 kg	35 mg (0,35 ml) 2 fois par jour	105 mg (1,05 ml) 2 fois par jour
7 kg	49 mg (0,5 ml) 2 fois par jour	147 mg (1,5 ml) 2 fois par jour

Trois présentations de Keppra 100 mg/ml solution buvable sont disponibles: - flacon de 300 ml avec une seringue pour administration orale de 10ml (contenant jusqu'à 1 000 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,25 ml (correspondant à 25 mg). Cette présentation doit être prescrite pour les enfants de 4 ans et plus, les adolescents et les adultes. - flacon de 150 ml avec une seringue pour administration orale de 3 ml (contenant jusqu'à 300 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,1 ml (correspondant à 10 mg). Afin d'assurer la précision du dosage, cette présentation doit être prescrite chez le nourrisson et chez le jeune enfant de 6 mois à moins de 4 ans. - flacon de 150 ml avec une seringue pour administration orale de 1 ml (contenant jusqu'à 100 mg de lévétiracétam) graduée tous les 0,05 ml (correspondant à 5 mg). Afin d'assurer la précision du dosage, cette présentation doit être prescrit chez le nourrisson de 1 mois à moins de 6 mois. Mode d'administration: *Keppra 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg:* Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales. *Keppra 100 mg/ml solution buvable:* La solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau et peut être prise pendant ou en dehors des repas. Une seringue pour administration orale graduée, un adaptateur pour seringue et une notice contenant le mode d'emploi sont fournis avec Keppra. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales. **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1 du RCP. **Effets indésirables:** Résumé du profil de tolérance: Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 3416 patients traités par lévétiracétam. Ces données sont complétées par celles de l'utilisation du lévétiracétam dans les études correspondantes de suivi en ouvert, ainsi que par celles issues de la surveillance après commercialisation. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes classes d'âge (adultes et patients pédiatriques) et pour toutes les indications approuvées dans l'épilepsie. Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (adulte, adolescent, enfant et nourrisson de plus de 1 mois) et depuis la commercialisation sont présentés par classe-organe et par fréquence, dans le tableau ci-dessous. La fréquence est définie de la façon suivante: très fréquent : (≥ 1/10); fréquent: (≥ 1/100 à <1/10) ; peu fréquent : (≥ 1/1000 à <1/100); rare (≥ 1/10000 à <1/1000) et très rare: (<1/10000).

MedDRA SOC	Catégories de fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Rhinopharyngite			Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, leucopénie	Pancytopénie, neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Perte de poids, prise de poids	
Affections psychiatriques		Dépression, hostilité/ agressivité, anxiété, insomnie, nervosité/ irritabilité	Tentative de suicide, idée suicidaire, trouble psychotique, trouble du comportement, hallucination, colère, état confusionnel, attaque de panique, labilité émotionnelle/ sautes d'humeur, agitation	Suicide, trouble de la personnalité, trouble de la pensée
Affections du système nerveux	Somnolence, céphalée	Convulsion, trouble de l'équilibre, sensation vertigineuse, léthargie, tremblement	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la coordination/ataxie, paresthésie, trouble de l'attention	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
Affections oculaires			Diplopie, vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux		
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée	Alopécie, eczéma, prurit,	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Faiblesse musculaire, myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie/fatigue		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Blessure	

Description d'effets indésirables sélectionnés: Le risque d'anorexie est plus important lors de la co-administration de topiramate et de lévétiracétam. Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam. Une aplasie médullaire a été identifiée dans quelques cas de pancytopénie. Population pédiatrique: Chez les patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans, un total de 190 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo et d'études de suivi en ouvert. Soixante (60) de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo. Chez les patients âgés de 4 à 16 ans, un total de 645 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo et d'études de suivi en ouvert. 233 de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours des études contrôlées versus placebo. Les données au sein de ces deux tranches d'âges pédiatriques sont complétées par la surveillance de l'utilisation du lévétiracétam après commercialisation. Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes tranches d'âge et dans toutes les indications approuvées dans l'épilepsie. Les résultats de tolérance des patients pédiatriques suivis dans les études cliniques contrôlées versus placebo sont comparables au profil de tolérance du lévétiracétam chez les adultes, à l'exception des effets indésirables comportementaux et psychiatriques qui sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. Chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans, les vomissements (très fréquents, 11,2 %), l'agitation (fréquent, 3,4 %), les sautes d'humeur (fréquent, 2,1 %), la labilité émotionnelle (fréquent, 1,7 %), l'agressivité (fréquent, 8,2%), le comportement anormal (fréquent, 5,6 %) et la léthargie (fréquent, 3,9 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général. Chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans, l'irritabilité (très fréquent, 11,7 %) et le troubles de la coordination (fréquent, 3,3 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général. Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de Keppra chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que Keppra n'était pas différent (non inférieur) du placebo pour la modification du score Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite dans la population per protocole par rapport au score à l'inclusion. Les résultats concernant les fonctions comportementale et émotionnelle ont indiqué une aggravation du comportement agressif chez les patients traités par Keppra, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior CheckList d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par Keppra dans l'étude de suivi à long terme en ouvert n'ont pas présenté, en moyenne, d'altération des fonctions comportementale et émotionnelle, en particulier, les mesures du comportement agressif n'ont pas montré d'aggravation par rapport aux valeurs à l'inclusion. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** UCB Pharma SA - Allée de la Recherche, 60 - B-1070 Bruxelles – Belgique. **NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** *Keppra 250 mg:* EU/1/00/146/001-EU/1/00/146/002-EU/1/00/146/003-EU/1/00/146/004-EU/1/00/146/005-EU/1/00/146/029- EU/1/00/146/034. *Keppra 500 mg:* EU/1/00/146/006-EU/1/00/146/007-EU/1/00/146/008-EU/1/00/146/009-EU/1/00/146/010-EU/1/00/146/011-EU/1/00/146/012-EU/1/00/146/013- EU/1/00/146/035. *Keppra 750 mg:* EU/1/00/146/014-EU/1/00/146/015-EU/1/00/146/016-EU/1/00/146/017-EU/1/00/146/018-EU/1/00/146/019-EU/1/00/146/028- EU/1/00/146/036. *Keppra 1000 mg:* EU/1/00/146/020-EU/1/00/146/021-EU/1/00/146/022-EU/1/00/146/023-EU/1/00/146/024-EU/1/00/146/025-EU/1/00/146/026- EU/1/00/146/037. *Keppra 100 mg/ml solution buvable:* EU/1/00/146/027– EU/1/00/146/031– EU/1/00/146/032. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 09/2012.

KEPPRA IV

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Keppra 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque ml de solution contient 100 mg de lévétiracétam. Chaque flacon de 5 ml contient 500 mg de lévétiracetam. Excipients à effet notoire: Chaque flacon contient 19 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Limpide, incolore, concentrée. **DONNÉES CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Keppra est indiqué en association: • dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 4 ans présentant une épilepsie. • dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile. • dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. La solution à diluer de Keppra est une alternative pour les patients quand la prise par voie orale est momentanément impossible. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: *En monothérapie, pour adulte et adolescent à partir de 16 ans:* La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour, elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour. *Traitement en association pour adulte (≥ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus:* La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines. Durée du traitement: Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration du lévétiracétam par voie intraveineuse sur une période de plus de 4 jours. Populations particulières: *Sujet âgé (65 ans et plus):* Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (voir "Insuffisance rénale"). *Insuffisance rénale:* La dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale. Pour l'adulte, utiliser le tableau ci-dessous et ajuster la posologie comme indiqué. Il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (CL_{cr}) du patient en ml/min. La CL_{cr} en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl), chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg selon la formule suivante:

$$CL_{cr}\ (ml/min) = \frac{[140\text{-âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ pour les femmes})$$

Ensuite, la clairance de la créatinine est ajustée à la surface corporelle comme suit :

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73m^2) = \frac{CL_{cr}\ (ml/min)}{\text{Surface corporelle } (m^2)} \times 1{,}73$$

Adaptation posologique chez l'adulte et l'adolescent pesant plus de 50 kg ayant une insuffisance rénale :		
Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m²)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	> 80	500 à 1500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1000 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse (1)	–	500 à 1000 mg une fois par jour (2)

(1) Une dose de charge de 750 mg est recommandée le premier jour du traitement par lévétiracétam.
(2) Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 250 à 500 mg est recommandée.

Chez l'enfant insuffisant rénal, la dose de lévétiracétam doit être ajustée selon la fonction rénale car la clairance du lévétiracétam est dépendante de celle-ci. Cette recommandation se base sur une étude chez l'adulte insuffisant rénal. La CL_{cr} en ml/min/1,73 m² peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl), chez le jeune adolescent, l'enfant et le nourrisson, en utilisant la formule suivante (formule de Schwartz) :

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Taille (cm)} \times ks}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 chez l'enfant jusqu'à moins de 13 ans et chez l'adolescente ; ks = 0,7 chez l'adolescent.

Adaptation posologique chez l'enfant et l'adolescent pesant moins de 50 kg atteint d'insuffisance rénale:		
Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/ 1,73 m²)	Dose et fréquence Enfants à partir de 4 ans et adolescents pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	> 80	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2 fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2 fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	-	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) une fois par jour (1) (2)

(1) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.
(2) Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut sous-estimer l'insuffisance rénale. Par conséquent, une réduction de 50 % de la dose quotidienne d'entretien est recommandée en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73 m². *Population pédiatrique:* Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique, la présentation et le dosage les plus adaptés en fonction de l'âge, du poids et de la dose. *En monothérapie:* La sécurité et l'efficacité de Keppra chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie. Il n'y a pas de donnée disponible. *Traitement en association chez l'enfant de 4 à 11 ans et adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg:* La dose thérapeutique initiale est de 10 mg/kg 2 fois par jour. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions de doses ne doivent pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La dose minimale efficace doit être utilisée. La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent :		
Poids	Dose initiale 10 mg/kg 2 fois par jour	Dose maximale : 30 mg/kg 2 fois par jour
15 kg(1)	150 mg 2 fois par jour	450 mg 2 fois par jour
20 kg(1)	200 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour
25 kg	250 mg 2 fois par jour	750 mg 2 fois par jour
À partir de 50 kg(2)	500 mg 2 fois par jour	1500 mg 2 fois par jour

(1) Les enfants de 25 kg ou moins doivent de préférence initier le traitement avec Keppra 100 mg/ml, solution buvable.
(2) La posologie chez l'enfant et l'adolescent de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Traitement en association chez le nourrisson et l'enfant de moins de 4 ans: La sécurité et l'efficacité de Keppra solution à diluer pour perfusion n'ont pas été établies chez le nourrisson et l'enfant de moins de 4 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. Mode d'administration: Le traitement par Keppra peut être instauré soit par voie intraveineuse soit par voie orale. Le passage de la voie orale à la voie intraveineuse et inversement peut se faire directement sans contrôle des taux plasmatiques de lévétiracétam. La dose totale quotidienne et la fréquence d'administration doivent être maintenues. Keppra solution à diluer doit être utilisée par voie intraveineuse uniquement et la dose recommandée doit être diluée dans au moins 100 ml d'un solvant compatible et administrée par voie intraveineuse en perfusion intraveneuse de 15 minutes (voir rubrique 6.6 du RCP). **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1 du RCP. **Effets indésirables:** Résumé du profil de tolérance: Le profil des événements indésirables présenté ci-dessous est basé sur l'analyse de l'ensemble des essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés dans toutes les indications, soit un total de 3416 patients traités par lévétiracétam. Ces données sont complétées par celles de l'utilisation du lévétiracétam dans les études correspondantes de suivi en ouvert, ainsi que par celles issues de la surveillance après commercialisation. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngite, somnolence, céphalée, fatigue et sensation vertigineuse. Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes classes d'âge (adultes et patients pédiatriques) et pour toutes les indications approuvées dans l'épilepsie. Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (adulte, adolescent, enfant et nourrisson de plus de 1 mois) et depuis la commercialisation sont présentés par classe-organe et par fréquence, dans le tableau ci-dessous. La fréquence est définie de la façon suivante: très fréquent : (≥ 1/10); fréquent: (≥ 1/100 à <1/10) ; peu fréquent : (≥ 1/1000 à <1/100); rare (≥ 1/10000 à <1/1000) et très rare: (<1/10000).

MedDRA SOC	Catégories de fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Rhinopharyngite			Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, leucopénie	Pancytopénie, neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Perte de poids, prise de poids	
Affections psychiatriques		Dépression, hostilité/ agressivité, anxiété(1), insomnie, nervosité/ irritabilité	Tentative de suicide, idée suicidaire, trouble psychotique, trouble du comportement, hallucination, colère, état confusionnel, attaque de panique, labilité émotionnelle/ sautes d'humeur, agitation	Suicide, trouble de la personnalité, trouble de la pensée
Affections du système nerveux	Somnolence, céphalée	Convulsion, trouble de l'équilibre, sensation vertigineuse, léthargie, tremblement	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la coordination/ataxie, paresthésie, trouble de l'attention	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie
Affections oculaires			Diplopie, vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux		
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée	Alopécie, eczéma, prurit,	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Faiblesse musculaire, myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie/fatigue		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Blessure	

Description d'effets indésirables sélectionnés : Le risque d'anorexie est plus important lors de la co-administration de topiramate et de lévétiracétam. Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam. Une aplasie médullaire a été identifié dans quelques cas de pancytopénie. Population pédiatrique: Chez les patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans, un total de 190 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo et d'études de suivi en ouvert. Soixante (60) de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo. Chez les patients âgés de 4 à 16 ans, un total de 645 patients a été traité par le lévétiracétam au cours d'études contrôlées versus placebo et d'études de suivi en ouvert. 233 de ces patients ont été traités par le lévétiracétam au cours des études contrôlées versus placebo. Les données au sein de ces deux tranches d'âges pédiatriques sont complétées par la surveillance de l'utilisation du lévétiracétam après commercialisation. Le profil de tolérance du lévétiracétam est généralement similaire au sein des différentes tranches d'âge et dans toutes les indications approuvées dans l'épilepsie. Les résultats de tolérance des patients pédiatriques suivis dans les études cliniques contrôlées versus placebo sont comparables au profil de tolérance du lévétiracétam chez les adultes, à l'exception des effets indésirables comportementaux et psychiatriques qui sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. Chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans, les vomissements (très fréquents, 11,2 %), l'agitation (fréquent, 3,4 %), les sautes d'humeur (fréquent, 2,1 %), la labilité émotionnelle (fréquent, 1,7 %), l'agressivité (fréquent, 8,2%), le comportement anormal (fréquent, 5,6 %) et la léthargie (fréquent, 3,9 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général. Chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à moins de 4 ans, l'irritabilité (très fréquent, 11,7 %) et le troubles de la coordination (fréquent, 3,3 %) ont été rapportés plus fréquemment que dans les autres classes d'âge ou que dans le profil de tolérance général. Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a permis d'évaluer les effets cognitifs et neuropsychologiques de Keppra chez les enfants de 4 à 16 ans ayant des crises partielles. Il a été conclu que Keppra n'était pas différent (non inférieur) du placebo pour la modification du score Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite dans la population *per protocole* par rapport au score à l'inclusion. Les résultats concernant les fonctions comportementale et émotionnelle ont indiqué une aggravation du comportement agressif chez les patients traités par Keppra, selon une mesure standardisée et systématique utilisant un instrument validé, la Child Behavior CheckList d'Achenbach (CBCL). Cependant, les sujets traités par Keppra dans l'étude de suivi à long terme en ouvert n'ont pas présenté, en moyenne, d'altération des fonctions comportementale et émotionnelle, en particulier, les mesures du comportement agressif n'ont pas montré d'aggravation par rapport aux valeurs à l'inclusion. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** UCB Pharma SA - Allée de la Recherche, 60 - B-1070 Bruxelles – Belgique. **NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** EU/1/00/146/030. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 09/2012.